

# 细胞因子联合凝血指标在孕妇胎膜早破诊断中的作用

谢尹晶<sup>1</sup>, 林 应<sup>1</sup>, 陈银燕<sup>1</sup>, 于昊彤<sup>1</sup>, 史 菲<sup>2</sup>, 陈卫布<sup>1</sup>

(深圳市人民医院/暨南大学第二临床医学院/南方科技大学第一附属医院检验科<sup>1</sup>, 急诊科<sup>2</sup>,  
广东 深圳 518020)

**摘要:**目的 探讨细胞因子和凝血指标与胎膜早破的关系及其诊断价值。方法 选取2020年8月-11月深圳市人民医院收治的胎膜早破孕妇31例为胎膜早破组, 同期健康孕妇23例为对照组, 比较两组白细胞介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和凝血指标[凝血酶时间(TT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)、D-二聚体(D-D)、血小板计数(PLT)], 并采用多因素 Logistic 回归分析胎膜早破的独立影响因素, ROC 曲线分析各指标诊断胎膜早破的价值。结果 胎膜早破组 TNF- $\alpha$  水平高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 而两组 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 IL-10 水平比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 胎膜早破组 ATⅢ 高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组 PT、APTT、TT、FIB、D-D 和 PLT 比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示, TNF- $\alpha$  和 ATⅢ 为胎膜早破孕妇的独立影响因素; ROC 曲线分析显示, TNF- $\alpha$  联合 ATⅢ 诊断孕妇胎膜早破的价值较高, AUC 为 0.834(0.711~0.957), 其敏感性为 73.90%, 特异性为 82.40%。结论 TNF- $\alpha$  和 ATⅢ 联合应用有利于早期诊断孕妇胎膜早破。

**关键词:**胎膜早破; 细胞因子; 白细胞介素; 肿瘤坏死因子; 凝血指标

中图分类号: R714.43+3

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.08.024

文章编号: 1006-1959(2023)08-0116-04

## The Role of Cytokines Combined with Coagulation Indexes in the Diagnosis of Premature Rupture of Membranes in Pregnant Women

XIE Yin-jing<sup>1</sup>, LIN Ying<sup>1</sup>, CHEN Yin-yan<sup>1</sup>, YU Hao-tong<sup>1</sup>, SHI Fei<sup>2</sup>, CHEN Wei-bu<sup>1</sup>

(Department of Laboratory<sup>1</sup>, Department of Emergency<sup>2</sup>, Shenzhen People's Hospital/2nd Clinical Medical College of Jinan University/  
1st Affiliated Hospital of South University of Science and Technology, Shenzhen 518020, Guangdong, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between cytokines and coagulation indexes and premature rupture of membranes and its diagnostic value. **Methods** From August to November 2020, 31 pregnant women with premature rupture of membranes admitted to Shenzhen People's Hospital were selected as premature rupture of membranes group, and 23 healthy pregnant women were selected as control group. Cytokines [interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] and coagulation indexes [thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), antithrombin Ⅲ (ATⅢ), D-dimer (D-D), platelet count (PLT)] were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of premature rupture of membranes, and ROC curve was used to analyze the value of each index in the diagnosis of premature rupture of membranes. **Results** The level of TNF- $\alpha$  in the premature rupture of membranes group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), while there was no significant difference in the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and IL-10 between the two groups ( $P>0.05$ ). The ATⅢ in the premature rupture of membranes group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), while there was no significant difference in PT, APTT, TT, FIB, D-D and PLT between the two groups ( $P>0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that TNF- $\alpha$  and ATⅢ were independent influencing factors for pregnant women with premature rupture of membranes. ROC curve analysis showed that TNF- $\alpha$  combined with ATⅢ had a higher value in the diagnosis of premature rupture of membranes in pregnant women, with AUC of 0.834 (0.711~0.957), sensitivity of 73.90% and specificity of 82.40%. **Conclusion** The combined application of TNF- $\alpha$  and ATⅢ is beneficial to the early diagnosis of premature rupture of membranes in pregnant women.

**Key words:** Premature rupture of membranes; Cytokines; Interleukin; Tumor necrosis factor; Coagulation index

胎膜早破 (premature rupture of membrane, PROM) 是临床产科常见并发症。据文献报道<sup>[1]</sup>,

30%~40%的早产与胎膜早破有关, 而 75%的围产儿死亡与早产有关, 可见胎膜早破已成为围产儿死亡的重要原因。且临床对于胎膜早破患者的治疗也相当棘手, 传统治疗效果并不理想, 约 90%的胎膜早破孕妇在 1 周内分娩。因此, 胎膜早破的早期诊断显得尤为重要。寻找特异性和敏感性高的实验室诊断指标是尽早诊断胎膜早破的关键之一。本研究主要探讨细胞因子和凝血指标与胎膜早破的关系及其诊

基金项目: 广东省省级科技计划项目(编号: 2016A020215025)

作者简介: 谢尹晶(1986.9-), 女, 湖南永州人, 硕士研究生, 主管技师, 主要从事感染标志物的研究

通讯作者: 陈卫布(1979.4-), 男, 安徽宿州人, 本科, 副主任技师, 主要从事急诊检验工作

断价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年8月-11月深圳市人民医院收治的31例胎膜早破孕妇作为胎膜早破组,年龄25~39岁,平均年龄( $30.76 \pm 4.25$ )岁;其中初产妇19例,经产妇12例;孕次1~3次,平均孕次( $1.61 \pm 0.70$ )次;产次0~3次,平均产次( $1.43 \pm 0.22$ )次。另选取同期健康孕妇23例作为对照组,年龄25~39岁,平均年龄( $31.30 \pm 3.85$ )岁;初产妇14例,经产妇9例;孕次1~4次,平均孕次( $1.70 \pm 0.42$ )次;产次0~4次,平均( $1.51 \pm 0.41$ )次。两组年龄、孕次、产次比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),可对比。本研究已通过我院医学伦理委员会的审核批准,并征得所有研究对象及其家属的知情同意,且签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:胎膜早破组孕妇均符合《胎膜早破的诊断与处理指南(2015)》<sup>[2]</sup>中关于胎膜早破的诊断标准,对照组孕妇均未发生胎膜早破,且孕期无其他妊娠并发症及内外科合并症。排除标准:①多胎妊娠;②习惯性流产者;③存在其他妊娠期并发症;④肿瘤患者;⑤血液病患者。

1.3 方法 两组孕妇均在入院后采集静脉血3 ml于枸橼酸钠抗凝管中,经3000 r/min离心10 min,将分离的血浆用于指标检测。其中IL-1 $\beta$ 、IL-8、IL-10和TNF- $\alpha$ 运用化学发光免疫测定法检测,试剂盒由西门子公司生产,检测仪器为西门子IM-MULITE1000;IL-6运用化学发光免疫测定法检测,试剂盒由罗氏公司生产,检测仪器为罗氏Cobas6000;凝血指标TT、APTT、PT、FIB、ATⅢ,运用

凝固法检测,试剂盒由STAGO公司生产,检测仪器为STAGO-R EVDUTION;D-二聚体(D-D)运用免疫发光法检测,试剂盒由梅里埃公司生产,检测仪器为梅里埃VIDAS;血小板(PLT)运用电阻抗法检测,试剂盒由希森美康公司生产,检测仪器为希森美康XN3000。

1.4 统计学方法 应用SPSS 21.0统计软件对数据进行分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用多因素Logistic回归分析胎膜早破的独立危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析独立危险因素的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 胎膜早破组与对照组细胞因子水平比较 胎膜早破组TNF- $\alpha$ 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8和IL-10水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

2.2 胎膜早破组与对照组凝血指标比较 胎膜早破组ATⅢ高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组PT、APTT、TT、FIB、D-D和PLT比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2。

2.3 多因素Logistic回归分析 多因素Logistic回归分析显示,TNF- $\alpha$ 和ATⅢ为胎膜早破孕妇的独立影响因素( $P < 0.05$ ),见表3。

2.4 ROC曲线分析 ROC曲线分析显示,ATⅢ联合TNF- $\alpha$ 对孕妇胎膜早破具有较高的价值,ROC曲线下面积(AUC)为0.834(0.711~0.957),见表4、图1。

表1 两组细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

组别	<i>n</i>	IL- $\beta$	IL-6	IL-8	IL-10	TNF- $\alpha$
胎膜早破组	20	6.22 $\pm$ 0.26	4.80 $\pm$ 7.62	6.22 $\pm$ 2.51	5.03 $\pm$ 0.11	766.49 $\pm$ 433.92
对照组	23	5.10 $\pm$ 0.36	7.13 $\pm$ 11.95	5.97 $\pm$ 2.31	5.13 $\pm$ 0.62	355.89 $\pm$ 481.40
<i>t</i>		0.329	-1.476	-0.838	-0.181	-2.618
<i>P</i>		0.892	0.156	0.498	0.957	0.015

表2 两组凝血指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	ATⅢ	D-D( $\mu$ g/L)	PLT( $\times 10^9$ /L)
胎膜早破组	20	12.80 $\pm$ 0.46	34.04 $\pm$ 2.28	16.08 $\pm$ 0.44	4.38 $\pm$ 0.47	85.22 $\pm$ 9.34	2311.26 $\pm$ 1201.23	233.47 $\pm$ 68.30
对照组	23	12.87 $\pm$ 0.51	32.77 $\pm$ 2.05	15.91 $\pm$ 0.73	4.46 $\pm$ 0.59	77.71 $\pm$ 10.05	1667.19 $\pm$ 735.86	226.00 $\pm$ 56.03
<i>t</i>		-0.261	-1.492	-1.169	-0.301	-2.246	-1.819	-0.479
<i>P</i>		0.808	0.141	0.254	0.766	0.024	0.071	0.645

表3 胎膜早破危险因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	回归系数	标准误	Wald	P	OR	95%CI
TNF- $\alpha$	-0.002	0.001	7.340	0.007	0.998	0.996~0.999
ATⅢ	0.114	0.045	6.393	0.011	1.121	1.026~1.224

表4 独立危险因素的诊断价值分析

项目	AUC	95%CI	截断值	敏感性	特异性	P
TNF- $\alpha$	0.726	0.565~0.887	4.03	0.913	0.059	0.015
ATⅢ	0.710	0.544~0.875	81.00	0.696	0.706	0.025
ATⅢ+TNF- $\alpha$	0.834	0.711~0.957	/	0.739	0.824	0.000

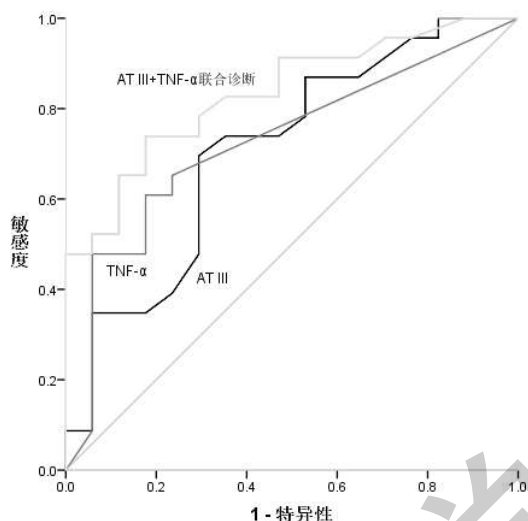


图1 ROC 曲线分析图

### 3 讨论

胎膜早破是妊娠晚期常见并发症之一,若胎膜早破时间长,易发生胎儿宫内窘迫、早产以及产后出血等危险事件,对母婴安全造成威胁<sup>[3-5]</sup>,故及早发现和识别胎膜早破孕妇显得尤为重要。胎膜早破与感染互为因果关系<sup>[6]</sup>,60%以上的胎膜早破与感染及炎症有关<sup>[7-9]</sup>,且研究发现<sup>[10,11]</sup>,感染时释放的细胞因子可能会加快分娩进程,提示感染时的细胞因子级联反应可能与胎膜早破存在相关性,而凝血反应会促进细胞因子级联反应。因妊娠期妇女机体处于高凝状态<sup>[12]</sup>,推测胎膜早破孕妇体内的凝血反应和细胞因子级联反应中释放的介质可能具有协助诊断作用,故本研究探讨细胞因子联合凝血指标在胎膜早破诊断中的作用。

IL-1 $\beta$ 、IL-8、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  均是炎症因子中的重要成员<sup>[13]</sup>。研究显示,TNF- $\alpha$ 、IL-8 和 IL-6 在胎膜早破孕妇中明显升高<sup>[14]</sup>。但本研究结果显示,

胎膜早破组 TNF- $\alpha$  水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-10 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示胎膜早破孕妇中细胞因子 TNF- $\alpha$  和凝血指标 ATⅢ明显升高,并且二者皆是胎膜早破的独立影响因素,其联合应用有利于胎膜早破早期诊断。TNF- $\alpha$  是细胞因子中升高时间最早的因子<sup>[15]</sup>,而本研究中所有孕妇均为来院第一时间即采集血液标本进行检测,此时胎膜早破孕妇很可能正处于早期发病阶段,而因胎膜早破多数与感染有关,孕妇在感染的早期阶段升高最为明显的细胞因子即是 TNF- $\alpha$ 。若能持续监测胎膜早破孕妇血液中的细胞因子可能能够观察到细胞因子级联反应中因 TNF- $\alpha$  释放而刺激的 IL-6 和 IL-10 等其他细胞因子水平的升高。

PT、APTT 和 TT 为监测凝血状态的重要指标<sup>[16]</sup>。本研究中胎膜早破组与对照组 PT、APTT 和 TT 均正常且两组间无明显差异;此外,两组 FIB 和 PLT 也无明显差异,但均有轻度升高。因血浆的 FIB 对血浆粘滞度起决定性作用,且可以增进血小板的聚集性,其水平升高可促进凝血和血栓形成<sup>[17]</sup>,本研究中两组 FIB 和 PLT 均有轻度增高的结果符合妊娠期妇女机体处于高凝状态的理论<sup>[12]</sup>。D-D 是继发性纤溶亢进的指标,其水平升高亦是高凝状态的标志<sup>[18]</sup>。本研究中胎膜早破组 D-D 水平高于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可能与检测时间较早和疾病进展有关,但仍提示胎膜早破孕妇处于高凝状态,可见常规的凝血四项(PT、APTT、TT 和 FIB)以及血小板检测虽可用于监测孕妇的凝血状态,但并不能区分胎膜早破孕妇和健康孕妇。

ATⅢ是一单链糖蛋白,可以由肝细胞、巨核细胞以及血管内皮细胞分泌产生,是体内重要凝血系

统抑制物,控制着血液的凝固和纤维蛋白的溶解<sup>[19]</sup>。一方面,因妊娠期妇女机体处于高凝状态,ATⅢ水平会有所升高;另一方面,研究显示<sup>[20]</sup>,除了调节凝血功能外,ATⅢ还具有独立于抗凝的抗炎作用,不仅抑制血小板的聚集和激活,还抑制中性粒细胞与血管壁的粘附。此外,它还能减少内皮细胞产生的各种细胞因子,如IL-6、IL-8和趋化因子的产生,可见感染和炎症也会引起ATⅢ水平升高。由于多数的胎膜早破都与感染及炎症有关,提示具有抗凝和抗炎作用的ATⅢ在胎膜早破孕妇中会明显升高。本研究中胎膜早破组ATⅢ水平高于对照组,与上述理论是相符的。TNF- $\alpha$ 是炎症反应的启动因子,正常情况下有增强免疫力和抑制肿瘤生长的作用,其水平升高时可增大和加重炎症反应,导致多种病例损伤<sup>[13]</sup>,已有研究报道胎膜早破孕妇体内TNF- $\alpha$ 水平明显增高<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,TNF- $\alpha$ 和ATⅢ均为胎膜早破的独立影响因素,两者联合诊断可达到敏感性为73.90%,特异性为82.40%。由于本研究病例数较少,后期将通过更多数据和连续监测以更好地研究胎膜早破孕妇体内细胞因子和凝血系统的变化。

综上所述,胎膜早破孕妇的细胞因子TNF- $\alpha$ 和凝血指标ATⅢ升高,两者联合检测可早期协助诊断胎膜早破。

#### 参考文献:

- [1] Zhan F, Zhu S, Liu H, et al. Blood routine test is a good indicator for predicting premature rupture of membranes[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(2): e22673.
- [2] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎膜早破的诊断与处理指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(1): 3-8.
- [3] 张素娥, 陈雪雨, 陈春, 等. 胎膜早破对超早产儿早期预后的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 25-30.
- [4] 沈仁, 刘红艳, 许敏, 等. 脐血炎症标志物预测胎膜早破新生儿败血症的价值[J]. 医学信息, 2021, 34(20): 105-107.
- [5] Navathe R, Schoen CN, Heidari P, et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(2): 144.e1-144.e8.
- [6] 黄莎, 李淑芬. 胎膜早破新生儿脐血PCT、IL-6、CRP对早期识别新生儿败血症的意义[J]. 医学信息, 2021, 34(3): 95-98.
- [7] Rodriguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, et al. Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2016, 95(8): 926-933.
- [8] Zhou Q, Zhang W, Xu H, et al. Risk factors for preterm premature rupture of membranes in Chinese women from urban cities[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 127: 254-259.
- [9] Villamor-Martinez E, Lubach GA, Rahim OM, et al. Association of histological and clinical chorioamnionitis with neonatal sepsis among preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. Front Immunol, 2020, 11: 972.
- [10] Mohr S, Amylidi-Mohr SK, Stadelmann P, et al. Systemic Inflammation in Pregnant Women With Periodontitis and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Prospective Case-Control Study[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2624.
- [11] Iba T, Levy JH, Raj A, et al. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation[J]. J Clin Med, 2019, 8(5): 728.
- [12] Alsheef MA, Alabbad AM, Albassam RA, et al. Pregnancy and Venous Thromboembolism: Risk Factors, Trends, Management, and Mortality[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 4071892.
- [13] Rhee KY, Goetzl L, Unal R, et al. The Relationship Between Plasma Inflammatory Cytokines and Labor Pain[J]. Anesth Analg, 2015, 121(3): 748-751.
- [14] Müllerová K, Kelbich P, Svecová M. Cytological-energetic principle of the amniotic fluid examination on female patients with diagnosis of preterm premature rupture of membranes - up to now experiences and perspectives [J]. Ceska Gynekol, 2015, 80(6): 414-420.
- [15] Saha P, Smith A. TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(11): 2542-2543.
- [16] Bos M, Baelde HJ, Bruijn JA, et al. Loss of placental thrombomodulin in oocyte donation pregnancies[J]. Fertil Steril, 2017, 107(1): 119-129.e5.
- [17] Dusse LM, Godoi LC, Gomes KB, et al. Tissue factor-dependent pathway in severe preeclampsia revisited: a Brazilian cohort study[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27(4): 436-440.
- [18] Slavik L, Novak M, Ulehlova J, et al. Possibility of Coagulation System Activation Determination with Tissue Factor in Pregnancy Complications[J]. Clin Lab, 2016, 62(10): 1851-1856.
- [19] Sungurlu S, Kuppy J, Balk RA. Role of Antithrombin III and Tissue Factor Pathway in the Pathogenesis of Sepsis[J]. Crit Care Clin, 2020, 36(2): 255-265.
- [20] Lu Z, Wang F, Liang M. SerpinC1/Antithrombin III in kidney-related diseases[J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(9): 823-831.

收稿日期: 2022-02-10; 修回日期: 2022-06-23

编辑/杜帆